

ALLEGATO I

**ELENCO DEI NOMI DI FANTASIA, DELLA FORMA FARMACEUTICA, DEL DOSAGGIO
DELLE SPECIALITÀ MEDICINALI, VIA DI SOMMINISTRAZIONE E TITOLARI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NEGLI STATI MEMBRI**

Stato membro	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome di fantasia	Dosaggio	Forma farmaceutica	Via di somministrazione
Austria	Exelgyn 216 Boulevard St Germain, 75 007 Paris France	Mifegyne	200 mg	Compresse	Uso orale
Belgio	Exelgyn 216 Boulevard St Germain, 75 007 Paris France	Mifegyne	200 mg	Compresse	Uso orale
Danimarca	Exelgyn 216 Boulevard St Germain, 75 007 Paris France	Mifegyne	200 mg	Compresse	Uso orale
Estonia	Exelgyn 216 Boulevard St Germain, 75 007 Paris France	Mifegyne	200 mg	Compresse	Uso orale
Finlandia	Exelgyn 216 Boulevard St Germain, 75 007 Paris France	Mifegyne	200 mg	Compresse	Uso orale
Francia	Exelgyn 216 Boulevard St Germain, 75 007 Paris France	Mifegyne	200 mg	Compresse	Uso orale
Germania	Contragest GmbH Pharmavertrieb Kelsterbacher Str. 28 D-64546 Walldorf-Moerfelden Germanie	Mifegyne	200 mg	Compresse	Uso orale

Grecia	Exelgyn 216 Boulevard St Germain, 75 007 Paris France	Mifegyne	200 mg	Compresse	Uso orale
Lettonia	Exelgyn 216 Boulevard St Germain, 75 007 Paris France	Mifegyne	200 mg	Compresse	Uso orale
Lussemburgo	Exelgyn S.A. 216 Boulevard St Germain, 75 007 Paris France	Mifegyne	200 mg	Compresse	Uso orale
Norvegia	Exelgyn 216 Boulevard St Germain, 75 007 Paris France	Mifegyne	200 mg	Compresse	Uso orale
Spagna	Exelgyn 216 Boulevard St Germain, 75 007 Paris France	Mifegyne	200 mg	Compresse	Uso orale
Svezia	Exelgyn 216 Boulevard St Germain, 75 007 Paris France	Mifegyne	200 mg	Compresse	Uso orale
Paesi Bassi	Bipharma B.V. Postbus 151 1380 AD Weesp The Neetherlands	Mifegyne	200 mg	Compresse	Uso orale
Regno Unito	Exelgyn 216 Boulevard St Germain, 75 007 Paris France	Mifegyne	200 mg	Compresse	Uso orale

ALLEGATO II

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA MODIFICA DEI RIASSUNTI DELLE
CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO E DEI FOGLIETTI ILLUSTRATIVI PRESENTATI
DALL'EMEA**

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DEI MEDICINALI CONTENENTI MIFEPRISTONE (Si veda l'allegato I)

Mifepristone è uno steroide sintetico che blocca l'azione progestinica, intervenendo sui recettori progestinici in antagonismo rispetto al progesterone. Assunto alla dose di 1 mg/kg o superiore, nella donna mifepristone inibisce l'azione del progesterone a livello endometriale e miometriale. Durante la gravidanza sensibilizza il miometrio all'azione di induzione delle contrazioni della prostaglandina. In caso di interruzione precoce della gravidanza, l'assunzione combinata di un analogo della prostaglandina in regime sequenziale dopo mifepristone determina un aumento dell'efficacia terapeutica al 95% circa dei casi e accelera l'espulsione dell'embrione.

La Francia ha chiesto al CHMP di esprimere un parere sul rapporto rischi/benefici di mifepristone, considerando in particolare gli aspetti relativi all'efficacia e alla sicurezza del farmaco usato alla dose approvata di 600 mg di mifepristone nell'indicazione "interruzione medica di gravidanza intrauterina in regime sequenziale con un analogo della prostaglandina" rispetto alla dose di 200 mg di mifepristone. Inoltre, la Francia ha sollevato timori in relazione alla sicurezza dell'impiego di mifepristone.

Alla luce dei dati clinici disponibili, tra cui la letteratura e linee guida cliniche internazionali, il CHMP ha individuato in via conclusiva la posologia di mifepristone da utilizzare in associazione a un analogo della prostaglandina (gemeprost o misoprostolo) nell'indicazione "*interruzione medica di gravidanza intrauterina in regime sequenziale con un analogo della prostaglandina (gemeprost o misoprostolo) fino al 63° giorno di amenorrea*".

Il CHMP ha confermato l'uso della dose di 600 mg di mifepristone in associazione a 400 µg di misoprostolo orale o a 1 mg di gemeprost per via vaginale per l'interruzione di gravidanze fino al 49° giorno; ha inoltre esteso l'uso della dose di 600 mg in associazione a 1 mg di gemeprost per via vaginale per l'interruzione di gravidanze fino al 63° giorno di amenorrea.

In aggiunta, il CHMP ha raccomandato una dose alternativa di mifepristone (200 mg) in associazione a 1 mg di gemeprost somministrato per via vaginale per l'interruzione di gravidanze fino al 63° giorno di amenorrea. In base agli studi pubblicati a disposizione, il CHMP è del parere che gemeprost per via vaginale, in associazione a mifepristone, sia una prostaglandina più potente rispetto a misoprostolo orale. Inoltre, benché le informazioni disponibili sull'associazione di mifepristone 200 mg + gemeprost 1 mg siano limitate, il CHMP ritiene che siano stati ottenuti tassi di efficacia altrettanto elevati in termini di aborto completo e di gravidanze in corso rispetto a quelli osservati con la combinazione di mifepristone 600 mg + gemeprost 1 mg.

In base a studi non comparativi, il CHMP è del parere che l'efficacia in termini di successo terapeutico sia paragonabile per le dosi di 200 mg e 600 mg di mifepristone usato in associazione a 1 mg di gemeprost per via vaginale per l'aborto medico fino al 49° giorno di amenorrea e tra il 50° e 63° giorno di amenorrea. Tuttavia, in termini di gravidanza in corso, il CHMP ritiene che sia accettabile mantenere la dose di 600 mg di mifepristone per l'interruzione della gravidanza fino al 49° giorno di gestazione in associazione a 400 µg di misoprostolo compresse orali; in base a 3 studi non comparativi, il CHMP non conferma un'efficacia costante di mifepristone 200 mg in associazione con misoprostolo 400 µg per os.

Per quanto riguarda l'uso sicuro delle procedure di interruzione delle gravidanze e l'uso correlato di analoghi della prostaglandina quali misoprostolo compresse, il CHMP conferma che misoprostolo orale può essere usato soltanto con la dose di 600 mg di mifepristone per l'interruzione medica della gravidanza fino al 49° giorno di amenorrea. Alcuni rarissimi casi di shock tossici letali sono stati riferiti dopo l'aborto medico indotto dalla somministrazione di 200 mg di mifepristone seguita dalla somministrazione vaginale non autorizzata di misoprostolo compresse per uso orale. Il CHMP pertanto raccomanda ai medici di rispettare il regime approvato di 600 mg di mifepristone e 400 µg di misoprostolo orale, ribadendo i rischi correlati a questa pratica non approvata.

Successivamente, il CHMP ha armonizzato le indicazioni di mifepristone nell'Unione europea.

Il CHMP ha concluso osservando che l'efficacia di mifepristone dipende dalla durata dell'amenorrea, dal tipo di prostaglandina utilizzato e dalla via di somministrazione seguita.

Per quanto concerne la sicurezza, il CHMP ha approvato l'aggiunta di alcune avvertenze speciali e precauzioni di impiego nell'RCP tra cui il rischio di emorragie profuse, l'uso concomitante di altri farmaci, le interazioni, i rischi correlati a talune popolazioni, le infezioni e il monitoraggio delle pazienti che hanno scelto di interrompere la gravidanza. L'RCP è stato attentamente rivisto e il foglietto illustrativo è stato opportunamente modificato.

MOTIVI DELLA MODIFICA DEI RIASSUNTI DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO E DEI FOGLIETTI ILLUSTRATIVI

Considerato che

- il Comitato ha tenuto conto del deferimento presentato ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche per i medicinali contenenti mifepristone;
- il comitato ha ritenuto che mifepristone sia efficace nell'indicazione "*interruzione medica di gravidanza intrauterina in regime sequenziale con un analogo della prostaglandina (gemeprost o misoprostolo) fino al 49° giorno di amenorrea*" se somministrato alla dose di 200 mg o 600 mg + 1 mg di gemeprost o alla dose di 600 mg + 400 µg di misoprostolo. Il comitato ha ritenuto inoltre che mifepristone sia efficace nell'indicazione "*interruzione medica di gravidanza intrauterina in regime sequenziale con un analogo della prostaglandina (gemeprost o misoprostolo) tra il 50° e il 63° giorno di amenorrea*" se somministrato alla dose di 200mg o 600 mg + 1 mg di gemeprost;
- il comitato ha ammesso che casi rarissimi di shock tossici letali causati da *Clostridium sordellii endometritis*, caratterizzati da assenza di febbre o altri sintomi di infezione palesi, sono stati riferiti dopo l'aborto medico indotto dalla somministrazione di 200 mg di mifepristone seguita dalla somministrazione vaginale non autorizzata di misoprostolo compresse per uso orale. Alla luce dei dati disponibili il CHMP ha concluso che il nesso potenziale con l'impiego di mifepristone debba essere escluso, ma ha comunque inserito tale informazione nei paragrafi 4.4 e 4.8 dell'RCP.
Inoltre, sono state aggiunte nell'RCP alcune informazioni sulla sicurezza del prodotto, tra cui il rischio di emorragie profuse, l'uso concomitante di altri farmaci, le interazioni, i rischi correlati a talune popolazioni, le infezioni e il monitoraggio delle pazienti che hanno scelto di interrompere la gravidanza;
- il comitato, di conseguenza, ha considerato positivo il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti mifepristone nell'indicazione "*interruzione medica della gravidanza intrauterina in regime sequenziale con un analogo della prostaglandina (gemeprost o misoprostolo) fino al 63° giorno di amenorrea*".

Il CHMP ha concluso che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti mifepristone nelle indicazioni concordate è positivo.

Di conseguenza, il CHMP ha raccomandato di confermare le autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali di cui all'allegato I, per i quali figurano nell'allegato III le modifiche ai relativi paragrafi dei Riassunti delle caratteristiche del prodotto e dei foglietti illustrativi.

ALLEGATO III

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO,
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Mifegyne 200 mg compresse.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 200 mg di mifepristone.

Per la lista completa degli eccipienti, vedere paragrafo[U1] 6.1

[Completare con i dati nazionali]

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

[Completare con i dati nazionali]

4. INFORMAZIONI CLINICHE

Per l'interruzione della gravidanza, MIFEGYNE® e la prostaglandina possono essere prescritti e somministrati solo nel rispetto delle leggi nazionali e dei regolamenti vigenti in ogni paese.

4.1 Indicazioni terapeutiche

1-Interruzione medica di gravidanza intrauterina in corso.

In impiego sequenziale con un analogo della prostaglandina, fino al 63° giorno di amenorrea.

2-Ammorbidimento e dilatazione della cervice uterina prima dell'interruzione chirurgica della gravidanza nel corso del primo trimestre.

3-Preparazione all'azione degli analoghi della prostaglandina nell'interruzione terapeutica della gravidanza (*oltre il primo trimestre*).

4-Induzione del travaglio in caso di morte fetale in utero.

In pazienti nelle quali non è possibile utilizzare prostaglandina od ossitocina.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

1-Interruzione medica di gravidanza intrauterina in corso

Il metodo di somministrazione sarà il seguente:

Fino al 49° giorno di amenorrea:

600 mg di mifepristone (cioè, 3 compresse da 200 mg ciascuna) assunti in un'unica dose per via orale seguiti, a 36-48 ore di distanza, dalla somministrazione di un analogo della prostaglandina; misoprostolo 400 µg per via orale o gemeprost 1 mg per via vaginale.

In alternativa, 200 mg di mifepristone possono anche essere assunti in un'unica dose per via orale, seguiti, a 36-48 ore di distanza, dalla somministrazione dell'analogo della prostaglandina gemeprost 1 mg per via vaginale (vedi sezione 5.1. proprietà farmacodinamiche).

Tra il 50° e il 63° giorno di amenorrea:

600 mg di mifepristone (cioè, 3 compresse da 200 mg ciascuna) assunti in un'unica dose per via orale seguiti, a 36-48 ore di distanza, dalla somministrazione di un analogo della prostaglandina, gemeprost 1 mg per via vaginale.

In alternativa, 200 mg di mifepristone possono anche essere assunti in un'unica dose per via orale, seguiti, a 36-48 ore di distanza, dalla somministrazione dell'analogo della prostaglandina gemeprost, 1 mg per via vaginale (vedi sezione 5.1. proprietà farmacodinamiche).

2-Ammorbidimento e dilatazione della cervice uterina prima dell'interruzione chirurgica della gravidanza nel corso del primo trimestre.

200 mg di mifepristone (una compressa), seguiti a 36-48 ore di distanza (ma non oltre) dall'interruzione chirurgica della gravidanza.

3-Preparazione all'azione degli analoghi della prostaglandina nell'interruzione terapeutica della gravidanza

600 mg di mifepristone (cioè, 3 compresse da 200 mg ciascuna) assunti in un'unica dose per via orale 36-48 ore prima della somministrazione programmata di prostaglandina che verrà ripetuta secondo la frequenza indicata.

4-Induzione del travaglio in caso di morte fetale in utero

600 mg di mifepristone (cioè, 3 compresse da 200 mg ciascuna) assunti in un'unica dose giornaliera, per due giorni consecutivi.

Il travaglio deve essere indotto con i metodi abituali qualora non abbia inizio 72 ore dopo la prima somministrazione di mifepristone.

4.3 Controindicazioni

Questo prodotto NON Deve MAI essere prescritto nei casi seguenti.

In tutte le indicazioni:

- insufficienza surrenalica cronica,
- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti,
- asma severa non trattata,
- porfiria ereditaria.

Nell'indicazione: interruzione medica di gravidanza in corso

- gravidanza non confermata da esame ecografico o test di laboratorio,
- gravidanza oltre i 63 giorni di amenorrea,
- sospetta gravidanza extrauterina,
- controindicazioni all'analogo della prostaglandina scelto.

Nell'indicazione: ammorbidimento e dilatazione della cervice uterina prima dell'interruzione chirurgica della gravidanza:

- gravidanza non confermata da esame ecografico o test di laboratorio,
- gravidanza di 84 giorni di amenorrea e oltre,
- sospetta gravidanza extrauterina.

Preparazione all'azione degli analoghi della prostaglandina nell'interruzione terapeutica della gravidanza (oltre il primo trimestre):

- controindicazioni all'analogo della prostaglandina scelto.

Induzione del travaglio in caso di morte fetale in utero

Deve essere necessaria l'associazione con una prostaglandina; fare riferimento alle controindicazioni all'analogo della prostaglandina scelto.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze

In assenza di studi specifici, Mifegyne non è raccomandato in pazienti con:

- **Insufficienza renale,**
- **Insufficienza epatica,**
- **Malnutrizione.**

1-Interruzione medica di gravidanza intrauterina in corso

Questo metodo richiede il coinvolgimento attivo della donna che dovrebbe essere informata dei requisiti del metodo:

- la necessità di associare un trattamento con prostaglandina da somministrare alla seconda visita,
- la necessità di una visita di follow up (3^a visita) entro 14-21 giorni dalla somministrazione di Mifegyne per verificare la completa espulsione,
- il possibile insuccesso del metodo, che porta ad interrompere la gravidanza con un altro metodo.

In caso di gravidanza con dispositivo intrauterino in situ, il dispositivo va rimosso prima della somministrazione di Mifegyne.

L'espulsione può aver luogo prima della somministrazione di prostaglandina (in circa il 3% dei casi). Ciò non preclude la visita di controllo per verificare la completa espulsione e lo svuotamento dell'utero.

- **Rischi relativi al metodo**

- Fallimenti

Il rischio non trascurabile di fallimento, che si verifica nel 1,3-7,5% dei casi, rende obbligatoria la visita di controllo per verificare che l'espulsione sia completa.

- Sanguinamento

La paziente deve essere informata dell'evenienza di un prolungato sanguinamento vaginale (in media pari o superiore a 12 giorni dopo assunzione di MIFEGYNE®) che può essere abbondante. Il sanguinamento si verifica nella quasi totalità dei casi e non è in alcun modo indice di espulsione completa.

La paziente deve essere informata di non intraprendere viaggi che la portino lontano dal centro di prescrizione fino a che non sia stata verificata la completa espulsione. Riceverà istruzioni precise su chi contattare e dove recarsi in caso si verificano problemi, soprattutto in caso di sanguinamento vaginale molto abbondante.

Una visita di controllo deve aver luogo in un periodo compreso tra 14 e 21 giorni dalla somministrazione di Mifegyne per verificare con metodi appropriati (esame clinico, ecografia e misura dei livelli di Beta-HCG) che l'espulsione sia stata completa e che il sanguinamento vaginale sia terminato. In caso di sanguinamento persistente (anche lieve) dopo la visita di controllo, ne va verificata la scomparsa nel giro di pochi giorni.

Qualora si sospetti una gravidanza in atto, è necessario un ulteriore esame ecografico per valutarne la viabilità.

La persistenza di sanguinamento vaginale a questo stadio potrebbe essere indice di aborto incompleto o di una gravidanza extra-uterina passata inosservata e andrebbe trattato in modo appropriato.

In caso di gravidanza in atto diagnosticata dopo la visita di controllo, sarà proposta alla donna l'interruzione con un altro metodo.

Dal momento che un sanguinamento abbondante che richiede un raschiamento emostatico si verifica nello 0-1,4% dei casi in corso di interruzione medica di gravidanza, un'attenzione particolare andrebbe data alle pazienti con disordini dell'emostasi con ipocoagulabilità o con anemia. La decisione di ricorrere al metodo medico o chirurgico dovrebbe essere presa con lo specialista a seconda del tipo di disordine dell'emostasi e del grado di anemia.

Infezione:

Sono stati riportati rarissimi casi di shock tossico fatale causato da endometrite da *Clostridium sordellii*, che si presentano senza febbre o altri sintomi palesi di infezione, dopo aborto medico con l'uso di 200 mg di mifepristone seguito da somministrazione vaginale non autorizzata di misoprostolo compresse per uso orale. I clinici dovrebbero essere a conoscenza di questa potenziale complicazione fatale.

2-Ammorbidente e dilatazione della cervice uterina prima dell'interruzione chirurgica della gravidanza

Per la piena efficacia della terapia, l'uso di Mifegyne deve essere seguito, a 36-48 ore di distanza e non oltre, dall'interruzione chirurgica.

• **Rischi relativi al metodo**

- Sanguinamento

La donna sarà informata del rischio di sanguinamento vaginale che può essere abbondante, dopo assunzione di Mifegyne. Dovrebbe essere informata del rischio di aborto prima dell'intervento chirurgico (sebbene minimo): sarà informata su dove recarsi per verificare la completezza dell'espulsione, o in caso di emergenza di qualunque natura.

Dal momento che un abbondante sanguinamento che rende necessario il raschiamento si verifica in circa l'1% delle pazienti, va data particolare attenzione alle pazienti con disordini dell'emostasi, ipocoagulabilità o anemia grave.

- Altri rischi

Sono quelli connessi alla procedura chirurgica.

3- In tutti i casi

L'uso di Mifegyne richiede la determinazione del gruppo sanguigno e quindi la prevenzione dell'alloimmunizzazione RH, come pure altre misure generali abitualmente attuate durante qualsiasi interruzione di gravidanza.

Nel corso di studi clinici, le gravidanze si verificano tra l'espulsione dell'embrione e la ricomparsa delle mestruazioni.

Per evitare la potenziale esposizione ad una gravidanza successiva all'assunzione di mifepristone, si raccomanda di evitare il concepimento durante il successivo ciclo mestruale. Pertanto, metodi contraccettivi affidabili andrebbero attuati il prima possibile dopo somministrazione di mifepristone.

Precauzioni di impiego

1- In tutti i casi

In caso di sospetta insufficienza surrenalica acuta, si consiglia di somministrare dexametasone. 1 mg di dexametasone antagonizza una dose di 400 mg di mifepristone.

A causa dell'attività antigliucocorticoidea del mifepristone, l'efficacia della terapia corticosteroidea a lungo termine, inclusi i corticosteroidi per inalazione nei pazienti asmatici, può risultare ridotta nei 3-4 giorni successivi all'assunzione di Mifegyne. La terapia dovrebbe essere aggiustata.

L'efficacia del metodo può, in via teorica, ridursi a causa delle proprietà antiprostaglandiniche dei farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) inclusa l'aspirina (acido acetilsalicilico). Un'evidenza limitata suggerisce che la somministrazione contemporanea di FANS nel giorno di somministrazione della dose di prostaglandina non influenza in modo sfavorevole gli effetti del mifepristone o della prostaglandina sulla maturazione cervicale o sulla contrattilità uterina e non riduce l'efficacia clinica dell'interruzione medica di gravidanza.

2-Interruzione medica di gravidanza intrauterina in corso

Eventi cardiovascolari rari ma gravi, sono stati segnalati dopo la somministrazione intramuscolare di analoghi della prostaglandina. Per tale ragione, donne a rischio per malattie cardiovascolari o patologie cardiovascolari conclamate dovrebbero essere trattate con prudenza.

Metodo di somministrazione della prostaglandina

Durante l'assunzione e per le tre ore successive, la paziente deve essere monitorata presso il centro di trattamento per non tralasciare possibili effetti acuti della somministrazione di prostaglandina. Il centro di trattamento deve essere dotato di strutture mediche adeguate.

Al momento della dimissione dal centro di trattamento, a tutte le donne devono essere fornite le medicazioni appropriate come necessario e tutte devono essere consigliate riguardo i probabili segni e sintomi che si possono manifestare e avere accesso diretto al centro di trattamento mediante telefono o accesso locale.

3-Per l'impiego sequenziale di Mifegyne - Prostaglandina, in qualunque indicazione

Le precauzioni relative alla prostaglandina utilizzata devono essere seguite laddove rilevanti.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione. Sulla base del metabolismo da CYP3A4 di questo medicinale è possibile che ketoconazolo, itraconazolo, eritromicina e succo di pompelmo possano inibirne il metabolismo (aumentando i livelli sierici di mifepristone). Inoltre, rifampicina, dexametasone, erba di San Giovanni e alcuni anticonvulsivanti (fenitoina, fenobarbitale, carbamazepina) possono indurre il metabolismo del mifepristone (riducendo i livelli sierici di mifepristone).

Sulla base di informazioni d'inibizione *in vitro*, la contemporanea somministrazione di mifepristone può indurre un aumento dei livelli sierici di farmaci che sono substrati del CYP3A4. A causa della lenta eliminazione del mifepristone dall'organismo, tale interazione può essere osservata per un periodo prolungato dopo la sua somministrazione. Perciò, si deve usare prudenza quando il mifepristone viene somministrato insieme a farmaci che sono substrati del CYP3A4 e hanno uno stretto range terapeutico, inclusi alcuni agenti utilizzati in corso di anestesia generale.

4.6 Gravidanza e allattamento

Negli animali (vedi sezione 5.3 Dati preclinici di sicurezza), l'efficacia abortiva del mifepristone preclude l'appropriata valutazione di qualsiasi effetto teratogeno della molecola.

A dosi inferiori a quelle utilizzate a scopo abortivo, casi isolati di malformazioni osservati nei conigli, ma non nei ratti o nei topi, sono troppo poco numerosi per essere considerati significativi o attribuibili al mifepristone.

Negli umani, i pochi casi di malformazioni riportati non consentono una valutazione di causalità per il mifepristone, da solo o in associazione alla prostaglandina. Perciò, i dati sono troppo limitati per determinare se la molecola sia o meno un teratogeno umano.

Di conseguenza:

- Le donne devono[A2] essere informate che, a causa del rischio di insuccesso del metodo medico di interruzione della gravidanza e del rischio non noto per il feto, è obbligatorio sottoporsi alla visita di controllo (vedi Sezione 4.4 avvertenze speciali e precauzioni di impiego).
- Nel caso in cui l'insuccesso del metodo venga diagnosticato alla visita di controllo (*gravidanza vitale in corso*) e la paziente sia ancora d'accordo, l'interruzione della gravidanza dovrebbe essere portata a termine con un altro metodo.
- Nel caso in cui la paziente desideri portare a termine la gravidanza, i dati disponibili sono troppo limitati per giustificare un'interruzione sistematica di una gravidanza esposta. In tale evenienza, sarà fissato un attento monitoraggio ecografico della gravidanza.

Allattamento

Il mifepristone è un composto lipofilico e può teoricamente essere escreto nel latte materno. Tuttavia, non esistono dati disponibili. Di conseguenza, l'impiego del mifepristone dovrebbe essere evitato in corso di allattamento al seno.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

- Sistema urogenitale
- Sanguinamento
Un abbondante sanguinamento si verifica in circa il 5% dei casi e può rendere necessario un raschiamento emostatico in oltre l'1,4% dei casi.
- Contrazioni uterine o crampi sono molto comuni (dal 10 al 45%) nelle ore successive all'assunzione di prostaglandina.
- Durante l'induzione dell'interruzione di gravidanza nel secondo trimestre o l'induzione del travaglio per morte fetale in utero durante il terzo trimestre, la rottura d'utero è una complicanza riportata di rado dopo assunzione di prostaglandina. È stata riportata in particolare in donne pluripare o in donne cesarizzate.
- Infezione successiva ad aborto. Infezioni sospettate o confermate (endometriti, patologie infiammatorie della pelvi) sono state riportate in meno del 5% delle donne.
- Sono stati riportati casi molto rari di shock tossico fatale causato da endometrite da *Clostridium sordellii*, in assenza di febbre o di altri sintomi ovvi di infezione, dopo aborto medico con l'uso di 200 mg di mifepristone seguiti dalla somministrazione non autorizzata per via vaginale di misoprostolo compresse per uso orale. I clinici dovrebbero essere a conoscenza di questa

complicazione potenzialmente fatale (vedi sezione 4.4 avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

- Sistema gastrointestinale
 - Crampi, lievi o moderati (comuni).
 - Nausea, vomito, diarrea (tali effetti indesiderati relativi all'impiego di prostaglandina sono riportati comunemente).
 - Raramente ipotensione (0,25%)
 - Ipersensibilità e disturbi cutanei
 - Ipersensibilità: rash cutanei non comuni (0,2%), singoli casi di orticaria.
 - Inoltre sono stati riportati singoli casi di eritoderma, eritema nodoso, necrolisi epidermica.
 - Altri sistemi
- Rari casi di cefalea, malessere, sintomi vagali (sono stati riportati vampate di calore, capogiri, brividi) e febbre.

4.9 Sovradosaggio

Non è stato riportato alcun caso di sovradosaggio.

In caso di ingestione accidentale di dosi massive, potrebbero manifestarsi segni di insufficienza surrenalica. Segni di intossicazione acuta possono richiedere un trattamento specialistico che includa la somministrazione di dexametasone.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

ALTRI ORMONI SESSUALI E MODULATORE DELLA FUNZIONE
RIPRODUTTIVA/ANTIPROGESTINICO : GO3 X B01.

Il mifepristone è uno steroide sintetico con un'azione antiprogestazionale come risultato della competizione con il progesterone a livello dei recettori del progesterone.

A dosaggi compresi tra 3 e 10 mg/kg per via orale, inibisce l'azione del progesterone endogeno o esogeno in varie specie animali (ratto, topo, coniglio e scimmia). Questa azione si esplica sotto forma di interruzione della gravidanza nei roditori.

Nelle donne, a dosi superiori o uguali a 1 mg/kg, il mifepristone antagonizza gli effetti endometriale e miometriale del progesterone. In corso di gravidanza sensibilizza il miometrio all'azione di induzione delle contrazioni esercitata dalla prostaglandina. Durante il primo trimestre, un pretrattamento con mifepristone consente la dilatazione e l'apertura della cervice uterina. Mentre dati clinici hanno dimostrato che il mifepristone facilita la dilatazione della cervice, non sono disponibili dati che indichino che tale risultato possa contribuire a ridurre il tasso di complicanze precoci o tardive della procedura di dilatazione.

In caso di interruzione precoce della gravidanza, la combinazione di un analogo della prostaglandina utilizzato in un regime sequenziale dopo mifepristone porta ad un aumento del tasso di successo di circa il 95% dei casi e accelera l'espulsione del prodotto del concepimento.

In studi clinici, i risultati variano leggermente a seconda della prostaglandina utilizzata e del tempo di applicazione.

Il tasso di successo è di circa il 95% quando 600 mg di mifepristone vengono combinati con misoprostolo 400 µg per via orale fino al 49° giorno di amenorrea, e raggiunge il 98% fino al 49° giorno di amenorrea e il 95% fino al 63° giorno di amenorrea con il gemeprost applicato per via vaginale.

Il tasso di insuccesso varia a seconda degli studi clinici e del tipo di prostaglandina impiegato. Gli insuccessi si verificano nel 1,3-7,5% dei casi che ricevono in sequenza MIFEGYNE® seguito da un analogo della prostaglandina, dei quali:

- 0-1,5% di gravidanze in corso
- 1,3-4,6% di aborto parziale, con espulsione incompleta
- 0-1,4% di raschiamento emostatico

Nelle gravidanze fino al 49° giorno di amenorrea, studi comparativi tra 200 e 600 mg di mifepristone in associazione con 400 µg di misoprostolo per via orale non sono in grado di escludere un rischio leggermente più elevato di prosecuzione delle gravidanze con il dosaggio di 200 mg.

Nelle gravidanze fino al 63° giorno di amenorrea, studi comparativi tra 200 mg e 600 mg di mifepristone in associazione con 1 mg di gemeprost per via vaginale suggeriscono che 200 mg di mifepristone possono essere tanto efficaci quanto 600 mg di mifepristone:

- I tassi di aborto completo con 200 mg e 600 mg erano rispettivamente del 93,8% e del 94% in donne con < 57 giorni di amenorrea (n=777, OMS 1993), e del 92,4% e del 91,7% rispettivamente, in donne con 57 - 63 giorni di amenorrea (n=896, OMS 2001).
- I tassi di gravidanze in corso con 200 mg e 600 mg erano dello 0,5% e dello 0,3% rispettivamente, in donne con < 57 giorni di amenorrea e del 1,3% e del 1,6% rispettivamente, in donne con 57-63 giorni di amenorrea.

Le combinazioni di mifepristone con analoghi della prostaglandina diversi dal misoprostolo e dal gemeprost non sono state studiate.

Durante l'interruzione terapeutica della gravidanza *oltre il primo trimestre*, il mifepristone somministrato alla dose di 600 mg, 36-48 ore prima della prima somministrazione di prostaglandine, riduce l'intervallo induzione-aborto e riduce anche le dosi di prostaglandina necessarie per l'espulsione.

Quando utilizzato per l'induzione del travaglio in caso di morte fetale in utero, il mifepristone da solo induce l'espulsione in circa il 60% dei casi entro le 72 ore successive alla prima assunzione. In tale eventualità, la somministrazione di prostaglandina o ossitociti non sarebbe necessaria.

Il mifepristone si lega al recettore glucocorticoide. Negli animali, a dosaggi da 10 a 25 mg/kg inibisce l'azione del dexametasone. Nell'uomo, l'azione antiglucocorticoidea si manifesta a dosi uguali o superiori a 4,5 mg/kg mediante un aumento compensatorio di ACTH e cortisolo. La bioattività del glucocorticoide (GBA) può risultare depressa per parecchi giorni dopo un'unica somministrazione di 200 mg di mifepristone per interruzione della gravidanza. Le implicazioni cliniche di ciò non sono chiare, tuttavia vomito e nausea possono risultare aumentati in donne suscettibili.

Il mifepristone ha una debole azione anti-androgenica che si osserva solo negli animali durante somministrazione prolungata di dosi molto elevate.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione orale di una dose unica di 600 mg, il mifepristone viene assorbito rapidamente. Il picco di concentrazione di 1,98 mg/l viene raggiunto dopo 1,30 ore (media di 10 soggetti).

La risposta dose-correlata non è lineare. Dopo una fase di distribuzione, l'eliminazione è dapprima lenta, la concentrazione infatti si riduce del 50% tra le 12 e le 72 ore circa, e poi più rapida, dando una emivita di eliminazione di 18 ore. Attraverso le tecniche di indagine con radiorecettori, l'emivita terminale è superiore a 90 ore, inclusi tutti i metaboliti di mifepristone in grado di legarsi ai recettori del progesterone.

Dopo somministrazione di basse dosi di mifepristone (20 mg per via orale o endovena), la biodisponibilità assoluta è del 69%.

Nel plasma, il mifepristone si lega per il 98% alle proteine plasmatiche: albumina e principalmente alfa-1 glicoproteina acida (AAG); tale legame è saturabile. A causa di questo legame specifico, il volume di distribuzione e la clearance plasmatica del mifepristone sono inversamente proporzionali alla concentrazione plasmatica di AAG.

La N-Demetilazione e l'idrossilazione terminale della catena 17-propinile sono le principali vie metaboliche del metabolismo epatico ossidativo.

I metaboliti del mifepristone vengono essenzialmente escreti nelle feci. Dopo somministrazione di una dose pari a 600 mg, il 10% della radioattività totale viene eliminata nelle urine e il 90% nelle feci.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi tossicologici effettuati su ratti e scimmie fino ad una durata di 6 mesi, il mifepristone produceva effetti associati alla sua attività anti-ormonale (antiprogestinica, antiglicocorticoide e antiandrogenica).

In studi tossicologici sulla riproduzione, il mifepristone agisce come un potente abortivo. Non è stato osservato alcun effetto teratogeno del mifepristone in ratti e topi sopravvissuti all'esposizione fetale. Nei conigli sopravvissuti all'esposizione fetale, tuttavia, si sono verificati casi isolati di anomalie severe (volta cranica, cervello e cordone spinale). Il numero di anomalie fetali non era statisticamente significativo e non è stato osservato alcun dose-effetto. Nelle scimmie, il numero di feti sopravvissuti all'azione abortiva del mifepristone era insufficiente per una valutazione conclusiva.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

[Completare con i dati nazionali]

6.2 Incompatibilità

[Completare con i dati nazionali]

6.3 Periodo di validità

[Completare con i dati nazionali]

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

[Completare con i dati nazionali]

6.5 Natura e contenuto del contenitore

[Completare con i dati nazionali]

Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

[Completare con i dati nazionali]

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedi Allegato I - Completare con i dati nazionali]

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Completare con i dati nazionali]

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

[Completare con i dati nazionali]

ETICETTATURA

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO
CARTONE**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MIFEGYNE® 200 mg compresse
Mifepristone

2. COMPOSIZIONE QUANTITATIVA E QUALITATIVA

Mifepristone 200 mg

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

[Completare con i dati nazionali]

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

[Completare con i dati nazionali]

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Via orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

[Completare con i dati nazionali]

8. DATA DI SCADENZA

Scadenza {mese/anno}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

[Completare con i dati nazionali]

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedi Allegato I - Completare con i dati nazionali]

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto n°.
Scadenza { mese/anno }

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI BLISTER

{NATURA/TIPO}

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MIFEGYNE® 200 mg compresse
Mifepristone

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedi Allegato 1 - Completare con i dati nazionali]

3. DATA DI SCADENZA

Scade {mese/anno}

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto n°

5. ALTRO

FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Mifegyne 200 mg compresse Mifepristone

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- *Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.*
- *Se ha qualsiasi dubbio si rivolga al medico.*
- *Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia ad altri. Infatti per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.*
- *Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico.*

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è MIFEGYNE e a che cosa serve
2. Prima di prendere MIFEGYNE
3. Come prendere MIFEGYNE
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare MIFEGYNE
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È MIFEGYNE E A CHE COSA SERVE

Mifegyne è un antiormone che agisce bloccando gli effetti del progesterone, un ormone necessario alla prosecuzione della gravidanza. Mifegyne può pertanto determinare l'interruzione della gravidanza. Può anche essere utilizzato per ammorbidire e aprire l'entrata (la cervice) dell'utero.

Mifegyne è raccomandato per le seguenti indicazioni:

- 1) Per l'interruzione medica della gravidanza:
 - non più tardi del 63° giorno successivo al primo giorno delle ultime mestruazioni,
 - in associazione con un altro trattamento chiamato prostaglandina (una sostanza che aumenta la contrazione dell'utero) da assumere 36-48 ore dopo aver preso Mifegyne.
- 2) Per ammorbidire e aprire la cervice prima dell'interruzione chirurgica della gravidanza nel corso del primo trimestre.
- 3) Come pre-trattamento prima della somministrazione di prostaglandine per l'interruzione terapeutica della gravidanza oltre il terzo mese di gestazione.
- 4) Per indurre il travaglio nei casi in cui il feto sia morto in utero e nei casi in cui non sia possibile utilizzare altri trattamenti medici (prostaglandina o ossitocina).

2. PRIMA DI PRENDERE MIFEGYNE

NON PRENDA MIFEGYNE:

• In tutti i casi,

- se è allergica (ipersensibile) al principio attivo mifepristone o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Mifegyne,
- se soffre di insufficienza surrenalica
- se soffre di asma severa che non può essere adeguatamente trattata con farmaci,
- se ha una porfiria ereditaria.

• Inoltre,

Per l'interruzione della gravidanza dopo il 63° giorno di amenorrea:

- se la gravidanza non è stata confermata da test di laboratorio o da un esame ecografico,
- se il primo giorno delle ultime mestruazioni risale a più di 63 giorni addietro,
- se il medico sospetta una gravidanza ectopica (l'uovo è impiantato al di fuori dell'utero),

- a causa della necessità di prescrivere una prostaglandina in associazione a Mifegyne, non prenda questo medicinale se è allergica alle prostaglandine.

Per ammorbidire e aprire la cervice prima dell'interruzione chirurgica della gravidanza:

- se la gravidanza non è stata confermata da test di laboratorio o da un esame ecografico,
- se il suo dottore sospetta una gravidanza ectopica.
- se il primo giorno delle ultime mestruazioni è stato 84 e più giorni addietro.

Per l'interruzione della gravidanza oltre il 3° mese di gestazione:

- se per completare l'azione di Mifegyne devono essere usate le prostaglandine, faccia riferimento alle informazioni sul prodotto di questo farmaco,
- data la necessità di prescrivere una prostaglandina in associazione con Mifegyne, non deve assumere questo trattamento se è allergica alle prostaglandine.

Per l'induzione del travaglio in caso di morte fetale in utero:

Faccia attenzione con Mifegyne soprattutto

In qualche altra circostanza il trattamento può anche non essere adatto a lei, pertanto si rivolga al suo medico se:

- ha un problema cardiaco,
- se è a rischio per patologie cardiache, quali pressione sanguigna elevata o elevati livelli di colesterolo sanguigno (aumentato contenuto di grassi nel sangue)
- se soffre di asma,
- se soffre di una malattia che può influire sulla coagulazione sanguigna,
- se ha una malattia epatica o renale,
- se è anemica o malnutrita.

Il medico sarà in grado di discutere con lei l'opportunità di sottoporsi al trattamento.

Può avere un sanguinamento vaginale prolungato e/o abbondante (una media di circa 12 giorni o superiore dopo assunzione di Mifegyne). La presenza di questi sanguinamenti non è in relazione con il successo del metodo.

Uso di mifegyne con altri medicinali

I medicinali che contengono le seguenti sostanze possono interferire con l'azione di Mifegyne:

- corticosteroidi (utilizzati nel trattamento dell'asma o altri trattamenti dell'infiammazione)
- ketoconazolo, itraconazolo (utilizzati nel trattamento antimicotico)
- eritromicina, rifampicina (antibiotici)
- Erba di San Giovanni (rimedio naturale utilizzato nel trattamento della depressione moderata)
- fenitoina, fenobarbitale, carbamazepina (utilizzati nel trattamento delle convulsioni; epilessia)

Informi il medico se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

Uso di Mifegyne con cibo e bevande

Il succo di pompelmo non andrebbe preso quando è in trattamento con Mifegyne.

Gravidanza e allattamento al seno

Dal momento che Mifegyne può passare nel latte materno ed essere assunto dal bambino, l'allattamento al seno deve essere interrotto una volta assunto il trattamento.

Le informazioni riguardo il rischio per il bambino non nato sono scarse. Se la gravidanza continua e lei decide di proseguirla, parli con il suo medico che predisporrà un attento monitoraggio prenatale e degli esami ecografici.

Si raccomanda di evitare una nuova gravidanza prima del successivo ciclo mestruale dopo aver preso Mifegyne.

Importanti informazioni su alcuni eccipienti di Mifegyne

[Completare con i dati nazionali]

3. COME PRENDERE MIFEGYNE

1) Interruzione medica di una gravidanza intrauterina in corso

Mifegyne viene assunto in un'unica dose di 3 compresse contenenti ciascuna 200 mg di mifepristone. Le compresse devono essere ingoiate con un po' di acqua in presenza di un medico o di un membro del suo staff.

La prostaglandina (misoprostolo 400 microgrammi) viene somministrata sotto forma di compresse che devono essere ingoiate con acqua o sotto forma di pessario vaginale (gemeprost 1 mg). La prostaglandina viene assunta in un'unica dose 36-48 ore dopo aver preso Mifegyne.

Questo metodo comporta la sua attiva partecipazione e perciò deve sapere che:

- Deve prendere il secondo farmaco (prostaglandina) perché il trattamento risulti efficace.
- Deve sottoporsi ad una visita di controllo (3^a visita) entro 14 -21 giorni dall'assunzione di Mifegyne per accertare che la gravidanza sia stata completamente espulsa e che lei stia bene.
- Il metodo di interruzione medica della gravidanza che utilizza l'associazione Mifegyne prostaglandina non è efficace al 100%. Il tasso medio di successo è del 95% e può quindi rendersi necessaria una procedura chirurgica per completare il trattamento.

Per le gravidanze che si sono verificate con una spirale contraccettiva *in situ*, la spirale sarà rimossa prima di somministrare Mifegyne.

Sarà seguito il programma riportato di seguito.

Dopo che le sarà stato somministrato Mifegyne, farà ritorno a casa. Il sanguinamento uterino inizia generalmente 1 o 2 giorni dopo aver preso Mifegyne.

In rari casi, l'espulsione può aver luogo prima che prenda la prostaglandina. È essenziale una visita di controllo per confermare che l'evacuazione sia stata completa e per effettuarla dovrà tornare al centro. Due giorni più tardi le sarà somministrata la prostaglandina. Dovrebbe rimanere a riposo a casa per 3 ore dopo aver preso la prostaglandina. La gravidanza può essere espulsa nel giro di poche ore dalla somministrazione di prostaglandina o nei giorni immediatamente successivi. Il sanguinamento dura in media 12 giorni o più. In caso di sanguinamento abbondante e prolungato, la paziente deve contattare immediatamente il medico per fissare un appuntamento prima.

Deve tornare al centro per una visita di controllo entro 14-21 giorni dall'assunzione di Mifegyne. Se la gravidanza continua o l'espulsione non è completa, le sarà proposto un altro metodo per interrompere la gravidanza.

Si consiglia di non allontanarsi troppo dal centro di prescrizione fino a tale data.

In caso di emergenza o se è preoccupata per qualunque ragione, può rivolgersi al centro o recarvisi prima della data fissata per la visita successiva. Le sarà fornito un numero di telefono da chiamare in caso di emergenza o di qualunque altro problema.

In alternativa, 200 mg di mifepristone possono essere anche assunti in un'unica dose per via orale.

Questa dose per via orale dovrebbe essere seguita, a 36-48 ore di distanza, dalla somministrazione di un analogo della prostaglandina, gemeprost 1 mg in vagina.

2) Per ammorbidire e aprire la cervice prima dell'interruzione chirurgica della gravidanza:

Mifegyne viene assunto in un'unica dose di una compressa contenente 200 mg di mifepristone. La compressa deve essere inghiottita con un po' di acqua in presenza del medico o di un componente del suo staff.

- Dopo la somministrazione di Mifegyne farà ritorno a casa con un nuovo appuntamento fissato 36-48 ore dopo, per la procedura chirurgica. Il suo medico le spiegherà la procedura. È possibile che si verifichi un sanguinamento dopo l'assunzione di Mifegyne, prima dell'intervento chirurgico.

In rari casi, l'espulsione può anche verificarsi prima dell'intervento chirurgico. È essenziale una visita di controllo per confermare che l'evacuazione sia stata completa e per effettuarla deve recarsi nuovamente al centro.

- Le sarà dato un numero di telefono da chiamare per le emergenze.

- Deve tornare al centro scelto per effettuare l'intervento chirurgico. Resterà a riposo per alcune ore dopo l'intervento e poi tornerà a casa.

3) Per l'interruzione della gravidanza oltre i primi tre mesi di gestazione:

Mifegyne viene preso in un'unica dose di 3 compresse contenenti ciascuna 200 mg di mifepristone. Le compresse devono essere inghiottite con un po' di acqua in presenza del medico o di un componente del suo staff. Le sarà dato un appuntamento per il ricovero nel centro di trattamento 36-48 ore più tardi (2 giorni), per ricevere la prostaglandina che può essere necessario somministrare più volte ad intervalli regolari fino a che l'interruzione sia completa.

4) Per l'induzione del travaglio quando la gravidanza è stata interrotta (morte fetale intra-uterina).

3 compresse di Mifegyne vengono assunte ogni giorno per due giorni. Le compresse devono essere inghiottite con un po' di acqua.

In tutti i casi

L'uso di Mifegyne richiede che siano prese delle misure atte a prevenire la sensibilizzazione al fattore RH (*se lei è RH negativa*) insieme alle misure abituali prese durante qualunque intervento di interruzione della gravidanza.

È possibile che rimanga nuovamente incinta subito dopo l'interruzione della gravidanza. Dal momento che alcuni effetti di Mifegyne possono essere ancora presenti, si consiglia di evitare una nuova gravidanza prima del successivo ciclo mestruale dopo aver preso Mifegyne.

SE PRENDE PIÙ MIFEGYNE DI QUANTO DEVE

Dal momento che il trattamento sarà somministrato sotto supervisione, è improbabile che assuma una quantità superiore a quanto deve.

SE DIMENTICA DI PRENDERE MIFEGYNE

Se dimentica di prendere una parte qualsiasi del trattamento, è probabile che il metodo non sarà pienamente efficace. Parli con il suo medico se ha dimenticato di prendere il trattamento.

Se ha qualsiasi ulteriore dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Mifegyne può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Molto comuni (si verificano in più di 1 caso su 10 pazienti): sanguinamento abbondante, contrazioni uterine o crampi nelle ore successive all'assunzione di prostaglandina.

Comuni (si verificano in più di 1 caso su 100 pazienti ma in meno di 1 caso su 10 pazienti): infezione successiva all'aborto, effetti correlati all'uso di prostaglandina quali nausea, vomito o diarrea.

Non comuni (si verificano in più di 1 caso su 1000 pazienti ma in meno di 1 caso su 100 pazienti): rash cutanei, mal di testa, malessere, sintomi vagali (sono stati riferiti vampate di calore, vertigini, brividi) e febbre. È stato osservato anche un calo della pressione sanguigna.

Molto rari (si verificano in meno di 1 caso su 10000 pazienti): casi di shock tossico fatale causato da infezione da endometrite da *Clostridium sordellii* che si presentano senza febbre o altri sintomi ovvi di infezione.

Singoli casi di effetti indesiderati osservati sono: orticaria e disordini cutanei a volte seri.

In un ridottissimo numero di donne, in particolare quelle che hanno subito un intervento all'utero o hanno avuto un bambino con un parto cesareo, c'è il rischio che l'utero si fissuri o si rompa.

Altri effetti indesiderati consistono in crampi gastrointestinali, lievi o moderati.

Gravidanza

Se la gravidanza continua e lei decide di tenere il bambino, ne parli con il medico che disporrà un accurato monitoraggio prenatale ed esami ecografici ripetuti.

5. COME CONSERVARE MIFEGYNE

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.
Non usi dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione.
Non usi se la confezione o il blister mostrano segni di deterioramento.
[Completare con i dati nazionali]

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Mifegyne

- Il principio attivo è il mifepristone.
- L'altro (altri) eccipiente (i) è (sono)
[Completare con i dati nazionali]

Descrizione dell'aspetto di Mifegyne e contenuto della confezione

[Completare con i dati nazionali]

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

[Vedi Allegato I - Completare con i dati nazionali]

Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il {data}

[Completare con i dati nazionali]